

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-29934

(43)公開日 平成10年(1998)2月3日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup> A61K 9/70 31/40	識別記号 324	府内整理番号 F I A61K 9/70 31/40	技術表示箇所 324
---	-------------	-------------------------------------	---------------

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平8-187552	(71)出願人 000215844 帝三製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号
(22)出願日 平成8年(1996)7月17日	(72)発明者 日高 修文 東京都羽村市緑ヶ丘3丁目5番地の5 帝 三製薬株式会社内 (72)発明者 加藤 俊幸 東京都羽村市緑ヶ丘3丁目5番地の5 帝 三製薬株式会社内 (74)代理人 弁理士 前田 純博

(54)【発明の名称】メラトニンを含有する貼付剤

(57)【要約】

【課題】 新規なメラトニン含有貼付剤を提供する。  
【解決手段】 柔軟な水分透過性又は水分半透過性の膜状物からなる支持体と、メラトニン (A) と添加物 (D) を含有する粘着組成物 (B) とかなる貼付剤であつて、(イ) 該粘着組成物 (B) を構成する主たる粘着剤が平均炭素数4以上のアルキル基の(メタ)アクリル酸エステルを少なくとも50モル%以上共重合したアクリル系粘着剤 (C) であり、(ロ) 該粘着組成物 (B) 中に、 $\alpha$ -トコフェロールとその誘導体、及び炭素数12以上の高級脂肪酸とそのエステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の添加物 (D) を、下記式

[1] リル酸エステルを少なくとも50モル%以上共重合したアクリル系粘着剤 (C) であり、(ロ) 該粘着組成物 (B) 中に、 $\alpha$ -トコフェロールとその誘導体、及び炭素数12以上の高級脂肪酸とそのエステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の添加物 (D) を、下記式

[1]

[2] (B) 中にメラトニン (A) を、下記式 [2]  
[2]

で表わされる重量比率で含有し、(ハ) 該粘着組成物  
 $B \times 0.05 < D < B \times 0.4$   
で表わされる重量比率で含有する、メラトニン含有貼付剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 柔軟な水分透過性又は水分半透過性の膜状物からなる支持体と、メラトニン(A)と添加物(D)を含有する粘着組成物(B)とからなる貼付剤であって、(イ) 該粘着組成物(B)を構成する主たる粘着剤が平均炭素数4以上のアルキル基の(メタ)アクリル酸エステルを少なくとも50モル%以上共重合した

アクリル系粘着剤(C)であり、(ロ) 該粘着組成物(B)中に、 $\alpha$ -トコフェロールとその誘導体、及び炭素数12以上の高級脂肪酸とそのエステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の添加物(D)を、下記式[1]

$$B \times 0.05 < D < B \times 0.4$$

で表わされる重量比率で含有し、(ハ) 該粘着組成物

$$B \times 0.04 < A < B \times 0.2$$

で表わされる重量比率で含有する、メラトニン含有貼付剤。

【請求項2】 該アクリル系粘着剤(C)が、平均炭素数4~14の直鎖状又は分岐状のアルキル基の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを少なくとも50モル%と、アクリル酸及び/又はメタクリル酸2~50モル%を共重合したものである請求項1記載のメラトニン含有貼付剤。請求項1のメラトニン含有貼付剤。

【請求項3】 平均炭素数4~14の直鎖状又は分岐状のアルキル基の(メタ)アクリル酸アルキルエステルが2-エチルヘキシルアクリレートである請求項2記載のメラトニン含有貼付剤。

【請求項4】 該添加物(D)が、 $\alpha$ -トコフェロール及び/又はミリスチン酸イソプロピルである請求項1~3のいずれか1項に記載のメラトニン含有貼付剤。

【請求項5】 該粘着組成物(B)中における添加物(D)の重量比率が、 $B \times 0.07 \sim B \times 0.3$ である請求項1~4のいずれか1項に記載のメラトニン含有貼付剤。

【請求項6】 該粘着組成物(B)中におけるメラトニン(A)の重量比率が、 $B \times 0.07 \sim B \times 0.16$ である請求項1~5のいずれか1項に記載のメラトニン含有貼付剤。

【請求項7】 貼付後に該支持体を37~60℃に加温する手段を設けることを特徴とする請求項1~6のいずれか1項に記載のメラトニン含有貼付剤。

【請求項8】 大きさが12cm<sup>3</sup>以下であり、耳の裏側の側頭骨上の皮膚周辺部に貼付するための請求項1~7のいずれか1項に記載のメラトニン含有貼付剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はメラトニン含有貼付剤に関する。更に詳しくは本発明は、経皮吸収性、血中濃度の安定性、及び/又は皮膚刺激性の少なさ等に優れた、不眠症やその他免疫系に関係する様々な疾病的治療に有用なメラトニンを含有する医療用貼付剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】メラトニンは松果体より分泌されるホルモンであり、その薬理作用については成書(例えばラッセル・J・ライター他著、メラトニン、講談社、平成7年発行)等に記載されおり、ヒトの生活リズムや免疫系

リル酸エステルを少なくとも50モル%以上共重合したアクリル系粘着剤(C)であり、(ロ) 該粘着組成物(B)中に、 $\alpha$ -トコフェロールとその誘導体、及び炭素数12以上の高級脂肪酸とそのエステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の添加物(D)を、下記式[1]

## [1]

(B)中にメラトニン(A)を、下記式[2]

## [2]

10 に重要な役割を果たしていると推定されている。既に、不眠症等の治療薬として、主として経口剤が広く臨床に使用されている。しかし、メラトニンを経口で投与したときはその99%が肝臓で代謝されるといわれており、薬物の利用能(BA)が著しく低い。メラトニンについては臨床での報告は少ないが、このように肝臓で多く代謝される薬物の場合、通常、肝臓に対する負担が大きくなり、肝臓での脂質代謝等に影響を与え、長期的には人体の肝機能やその他の生殖器、副生殖器等に悪影響を与えることが懸念される。

20 【0003】かかる考え方から、メラトニンを経皮的に投与することも提案されている。例えば、特表平7-503232号公報やWO95/02404号明細書である。いずれも、メラトニンを安定して、ヒトの自然のリズムのメラトニン血中濃度パターンに合わせ、しかも患者のコンプライアンスを高めた製剤を提供することを目指しており、それぞれ異なるアプローチの提案をしている。しかし今だ、経皮吸収性が高く、安全性や安定性の高い、十分に有用なメラトニン含有貼付剤は商品化されていない。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】すなわち、本発明の目的は、経皮吸収性が良好であり、したがって貼付面積を小さくすることのできるメラトニン含有貼付剤を提供することにある。また本発明の目的は、経皮吸収性が良好であり、したがって貼付面積が小さく、血中濃度が安定したメラトニン含有貼付剤を提供することにある。さらに本発明の目的は、経皮吸収性が良好であり、したがって貼付面積が小さく、血中濃度が安定しており、貼付部位での皮膚刺激性が少なく、皮膚への粘着力が適度であって、除剤時に痛みが少ないメラトニン含有貼付剤を提供することにある。

30 【0005】従来、経皮吸収の貼付剤に広く使用されている粘着剤は安全性や商業化的費用等から通常のアクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤およびシリコン系粘着剤である。本発明者らもメラトニンについて、通常のアクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤について調査検討したが、これらの粘着剤を用いたときにはメラト

ニンの相溶性に限界があり、本発明者らの目標とする貼付剤が得られなかった。特に、シリコン系粘着剤やゴム系粘着剤はメラトニンの相溶性が低かった。そこで、これらの粘着剤の中では比較的良好な結果を与えたアクリル系粘着剤について鋭意検討した結果、特定のアクリル系粘着剤を用い、特定の種類及び量の添加物と、特定量のメラトニンとの組み合わせとした場合に、かかる貼付剤が本発明の目的を達成することができることを見出されて、本発明に到達したものである。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は柔軟で表わされる重量比率で含有し、(ハ) 該粘着組成物で表わされる重量比率で含有する、メラトニン含有貼付剤である。

## 【0007】

【発明の実施の形態】本発明において使用する柔軟な水分不透過性又は水分半透過性の膜状物からなる支持体としては、例えばポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、酢酸ビニル、ナイロン、又はEVA等公知のフィルム又はシートが挙げられるが、アクリル系粘着剤に対する圧着性の点から、ポリエステル、なかでも主としてポリエチレンテレフタレートからなるフィルム等が好ましい。なかでも、厚みが1.0ないし4.9μmのポリエチレンテレフタレートのフィルム、例えばWO 91/16044号明細書に記載されているようなフィルム、を用いた場合には、適度な引っ張り強さ、柔軟性と、適度な気体及び水分透過性を持ち、このことにより皮膚刺激性の減少を図り、また、製剤が全体として薄くなり弱い粘着力であるにもかかわらず、貼付剤が剥がれ落ちにくくなり、好ましい。かかる膜状物は、例えば単独のフィルムでもよく、それらを積層したものでもよく、また、それらに不織布、織物、編物を積層したものでも、かかる積層物が全体として柔軟で水分透過性又は水分半透過性であればよい。そのような積層支持体として、例えば、厚みが1.0ないし4.9μmのポリエチレンテレフタレートのフィルムと、例えば0.1~1.0デニール/フィラメントのポリエステルフィラメントからなる目付8~300g/m<sup>2</sup>の編物と、厚みが1.0ないし4.9μmのポリエチレンテレフタレートのフィルムが、アクリル系粘着剤等を介してこの順番で積層された支持体を好ましいものとして挙げることができる。このような支持体は、粘着組成物の厚みを薄くしつつ、経皮吸収性を高めることができ、しかも薄い貼付剤でありながら、取扱性に優れ、且つ皮膚刺激性が少ない等という効果を有する。かかる膜状物は肌色等に着色してあってもよく、使用方法等が印刷してあってもよい。

【0008】本発明で用いるアクリル系粘着剤(C)とは、皮膚刺激性が少なく、適度の粘着性、適度の内部凝

な水分透過性又は水分半透過性の膜状物からなる支持体と、メラトニン(A)と添加物(D)を含有する粘着組成物(B)とからなる貼付剤であって、(イ) 該粘着組成物(B)を構成する主たる粘着剤が平均炭素数4以上のアルキル基の(メタ)アクリル酸エステルを少なくとも50モル%以上共重合したアクリル系粘着剤(C)であり、(ロ) 該粘着組成物(B)中に、α-トコフェロールとその誘導体、及び炭素数12以上の高級脂肪酸とそのエステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の添加物(D)を、下記式[1]

## [1]

(B) 中にメラトニン(A)を、下記式[2]

## [2]

集力、耐溶媒性という観点から、平均炭素数4以上のアルキル基の(メタ)アクリル酸エステルを少なくとも50モル%以上共重合したアクリル系粘着剤をいうが、なかでも平均炭素数4~14の直鎖状又は分岐状のアルキル基の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを少なくとも50モル%と、アクリル酸及び/又はメタクリル酸2~50モル%を共重合したものが好ましい。このような平均炭素数4~14の直鎖状又は分岐状のアルキル基の(メタ)アクリル酸エステルの例としては、例えば(n)ブチル(メタ)アクリレート、アミル(メタ)アクリレート、ヘキシル(メタ)アクリレート、2-エチルブチル(メタ)アクリレート、ヘプチル(メタ)アクリレート、オクチル(メタ)アクリレート、イソオクチル(メタ)アクリレート、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレート、ノニル(メタ)アクリレート、デシル(メタ)アクリレート、ドデシル(メタ)アクリレート、トリデシル(メタ)アクリレート等が挙げられる。これらの(メタ)アクリル酸アルキルエステルは1種あるいは2種以上を混合して用いることができるが、これらのなかでも、2-エチルヘキシル(メタ)アクリレートを好ましいものとして挙げることができる。なかでも特に2-エチルヘキシルメタクリレートを好ましいものとして挙げができる。

【0009】従って、本発明のアクリル系粘着剤として、上記の炭素数4以上のアルキル基の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを少なくとも50モル%と、アクリル酸及び/又はメタクリル酸2~50モル%を共重合したものを用いる場合において、その好ましい組み合わせとしては2-エチルヘキシル(メタ)アクリレートとアクリル酸及び/又はメタクリル酸の組み合わせを好ましいものとして挙げることができ、なかでも特に2-エチルヘキシルアクリレートとアクリル酸及びメタクリル酸の組み合わせを好ましいものとして挙げができる。もちろん、これらの粘着剤は1種あるいは2種以上を複合して用いてもよいし、共重合組成物としてさらに(メタ)アクリル酸アルキルエステルを共重合した三元

共重合体ないし多元共重合体であってもよい。

【0010】本発明の $\alpha$ -トコフェロールとその誘導体としては、例えば $\alpha$ -トコフェロール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール等を挙げることができ、なかでも $\alpha$ -トコフェロールを好ましいものとして挙げができる。これらの $\alpha$ -トコフェロールとの誘導体は、1種類又は2種類以上を混合して用いてよい。

【0011】また本発明の炭素数12以上の高級脂肪酸とそのエステルとしては、ミリスチン酸、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチル、パルミ

$$B \times 0.05 < D < B \times 0.4$$

で表わされる重量比率で含有せしめる。添加物(D)の含有量が粘着組成物(B)に対して0.05未満では、経皮吸収促進の効果はほとんどなく、また、0.4を越えた場合には增量の効果はほとんどなく、逆に粘着組成物の粘着力の低下、内部凝集力の低下等が大きいからである。

【0013】かかる添加物(D)のさらに好ましい範囲は、 $B \times 0.07 \sim B \times 0.3$ である。かかる添加物(D)の中でも $\alpha$ -トコフェロール又はその誘導体を用いるとき、経皮吸収の促進効果は特に大であった。さらに、 $\alpha$ -トコフェロール又はその誘導体は、メラトニンと共にアクリル系粘着剤に混合したときでも粘着力や内

$$B \times 0.04 < A < B \times 0.2$$

粘着組成物(B)中のメラトニン(A)の重量比率が0.2を越えると、粘着組成物中でメラトニンが結晶化し、経皮吸収性は逆に低下傾向となり、さらに粘着力も低下しがちであるため好ましくない。一方、この重量比率を0.04未満としたときは十分な経皮吸収性が得られにくい。メラトニン(A)のさらに好ましい範囲は $B \times 0.07$ 以上で $B \times 0.16$ 以下の範囲である。

【0016】本発明においてメラトニンとしては、天然の又は合成のメラトニンを用いるが、本発明の粘着組成物と十分な相溶性を有する限りにおいてはそのようなメラトニンに代えて、メラトニン誘導体や、メラトニン性リセプターに対して非常に強い親和性を有する化合物を用いることができる。

【0017】本発明では、必要に応じて公知の吸収促進剤、溶解助剤、拡散助剤、充填剤などを単独又は混合にて含有させてよい。

【0018】吸収促進剤又は拡散助剤としては、例えば、ラウリン硫酸ナトリウム、デシルベンゼンズルフロン酸ナトリウム、アルキルジフェニルエーテルジスルフロン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸塩、ポリオキシアルキルフェニルエーテルサルフェートアンモニウム塩などの界面活性剤；グリセリン、ジエチレン glycol、プロピレングリコール、ポリエチレン glycol、高級脂肪族アルコールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシドおよびアルキルメチル誘導体；サリチ

5  
チル酸イソプロピル、パルミチン酸オクチル、ラウリル酸エチル、ラウリン酸を挙げることができ、これらのなかでも高級脂肪酸のエステル、例えば特にミリスチン酸イソプロピルを好ましいものとして挙げができる。かかる脂肪酸とそのエステルは1種又は2種以上を混合して用いてよい。

【0012】本発明においては、かかる $\alpha$ -トコフェロールとその誘導体、及び脂肪酸とそのエステルからなる群から選ばれる1種又は2種以上の添加物(D)を用いるが、この添加物(D)は粘着組成物(B)中に下記式

[1]

部凝集力に対する影響が少なく、特に好ましいものであった。

【0014】さらに、メラトニンは熱や光によって分解を受けやすい化合物であるが、 $\alpha$ -トコフェロール又はその誘導体を使用するとき、この安定性が著しく改善でき、特に好ましい。

【0015】本発明においては、かかるアクリル系粘着剤(C)に添加物(D)、メラトニン(A)を混合して粘着組成物(B)となすが、このとき、粘着組成物(B)中におけるメラトニン(A)の重量比率は下記式[2]式となるようにする。

[2]

ル酸、オレイン酸、尿素、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ラノリン、アラントイン、スクアレン、カーボポール、ジイソプロピルアジペート、ピログルタミン酸ラウリルエステル、エチルラウレート、ニコチニ酸メチル、ソルビトールおよびデシルピロリドンのようなピロリドン誘導体、オリーブ油、ヒマシ油、流動パラフィン、ワセリン、ゼラチン、アミノ酸、乳酸、乳酸エチル、ニコチン酸ベンジル、L-メントール、カンファー、デシルアザシクロヘプタン-2-オンなどを用いることができる。かかる添加剤は、粘着組成物(B)1重量部当たり、0.005~20重量部用いるのが好ましい。

【0019】その他の流動性制御のための添加物としては、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の2価以上の金属の有機金属化合物やPVP等を0.01~2重量%使用してもよい。

【0020】このような本発明の粘着組成物(B)は、例えばアセトン、酢酸エチル、ヘキサン、クロロホルム、キシレン、トルエン、メチルエチルケトン等の溶媒の単独又は混合溶媒に溶解又は分散させたもの(混合ドープ)を離型紙又は離型フィルムの上に乾燥後の厚みが所定となるように塗工し、50~160℃の適度な温度で数分~60分位乾燥させて蒸発することにより溶媒を十分に除いて得ることができる。

【0021】かかる粘着組成物は、支持体の上に混合ド

ープを塗工して乾燥して製造してもよく、また、一度離型紙や離型フィルムの上に形成させたものを支持体の上に1層又は2層以上積層して得てもよい。

【0022】かくして得られた貼付剤原反を適宜裁断して本発明のメラトニン含有貼付剤を得ることができる。メラトニンは安定性が低いため加熱乾燥条件は温和な条件が好ましいが、本発明では粘着層を薄くできるため、薄い粘着層は溶媒がとびやすく乾燥しやすいので、より温和な乾燥条件を採用できやすく、この点でも有利である。

【0023】ここで、メラトニン含有貼付剤を加温するとさらに集中して薬物を吸収させることができるために、よりヒトの正常リズムに近い血中パターンとなるようにメラトニンを補充することが可能となる。

【0024】加熱する手段としては、本発明の貼付剤を貼付後に加温デバイスで加熱してもよく、さらに好ましくは、本発明の貼付剤の支持体面に貼付したときに37～60℃となる発熱デバイスを装着しておくことである。かかる発熱デバイスとしては、電気的な発熱体や発熱シート等が考えられる。例えば木炭カイロ、白金触媒カイロの如き発熱体、あるいは鉄粉、アルカリ金属の硫化物もしくは多硫化物又はこれ等の含水塩等を主成分とする発熱体であって、空気又は酸素と接触させる、若しくは化学反応によって酸素を発生する物質を混入することにより発熱を示す所謂化学発熱体や、ニクロム線、カーボンブラックの如き導電性発熱物質から構成される発熱体及びこれ等の自己温度制御型の発熱体、さらには熱容量の大きい物質を必要に応じて適當な容器等に入れた蓄熱体（例えばアイスノン）を予め加温したもの等が挙げられる。

【0025】1つの具体例として、鉄粉末を含んだシート状の袋であり、片面が装着時に空気を吸収するようにしたものを貼付剤のパッキング側に圧着しておいた場合、本発明の1つの実施態様となる。このとき発熱温度は、鉄粉末の量と空気の吸入速度及び鉄の酸化触媒の量で決まるが、これらは使い捨てカイロとして広く使用されており、かかる原理を応用することができる。

【0026】本発明で貼付剤を加温する場合は、貼付剤が貼付後にその支持体の全部又は一部の温度が37～60℃となるように加温する。加温する場合の、より好ましい温度は37～50℃、より好ましくは38～45℃である。加温の持続時間は10分～120分であり、より好ましくは20～60分である。

【0027】加温する温度が37℃未満では加温の効果が少なく、また、60℃を越えると患者のコンプライアンスが悪く、さらにかかる温度で長い時間加温すると、加温部の皮膚が赤くなったり問題が起こる。

【0028】本発明で加温する目的は、本来経皮吸収しにくいものを経皮吸収させるためではなく、吸収部位を狭くし、しかも急速に吸収させるためであるから、加熱

持続時間は20～120分でよい。10分以下でより高温を採用するのはコンプライアンス上好ましくなく、120分以上では持続が大きくなる。

【0029】加温時間の調整は、加温の持続時間が所要する時間となるような加温具の工夫、例えば鉄粉を用いるときは鉄粉の量や酸化速度の調整による。さらにはタイマーを用いる方法や、貼付時間を決める方法がある。

【0030】本発明の貼付剤を貼付して、意図的に入浴するのも1つの加温手段である。

【0031】本発明においては、上記のような柔軟な水分不透過性又は水分半透過性の膜状物からなる支持体の片面に、上記のような所定の薬物を含有する粘着組成物（B）を積層することによって、更に加温手段を設けることによって加温手段を有する貼付剤とすることができる。

【0032】本発明においては、公知の超音波やイオントフォレシス技術を用いて経皮吸収をより短時間に、さらにヒトの体内のメラトニン血中濃度パターンに近づけることもできる。

【0033】このような経皮吸収促進技術を用いることにより、短時間に必要量のメラトニンを投与できるため、過剰な時間投与したり、投与のために長時間制約されることもなく好ましい。

【0034】本発明のメラトニン含有貼付剤は経皮吸収性が高い。しかし、メラトニンは生体成分であり、その経皮吸収量とその結果得られる体内の血中濃度のパターンは、生体リズムに近いものであることが望ましい。

【0035】経皮吸収性の高くない貼付剤を用いたときはかかる最適化は困難であるが、本発明の貼付剤の場合、サイズを小さくし、しかも粘着層を薄くすることによりこの目標が達成しやすくなる。すなわち、経皮吸収性が低い貼付剤は単位面積当たりの経皮吸収量が小さく、貼付面積を大きくしなければならないが、このことで経皮吸収は結果的に初期の立ち上がりが遅く、そして徐放化する傾向となり、これは生体のパターンと異なる。また、この系で徐放化を少なくするために粘着層を薄くすると、貼付面積を更に大きくしなければならなくなることが多い。即ち、経皮吸収の最大のバリヤーは皮膚角質層であり、経皮吸収性の低い貼付剤は、皮膚角質層でのバリヤー比率が高くなるためであると考えられる。

しかし、本発明の貼付剤は経皮吸収性が高く、貼付面積が小さく、初期立ち上がりを早くできる。

【0036】本発明のメラトニン貼付剤での薬物含有の粘着組成物の厚みは5～200μmと任意に選択できるが、放出パターンを徐放性の少ない即効性に近づけるために好ましい厚みは5～50μm、さらに好ましくは5～20μmである。製剤の好ましいサイズは0.5～50cm<sup>2</sup>の範囲で、小さい程好ましいと考えられる。

0.5～1cm<sup>2</sup>以下のサイズでは、かえって取扱い性が悪く好ましくないとする患者も一部にはいる。経皮吸

吸性が低い貼付剤の場合、小さい貼付剤を作ることは非常に困難である。特表平7-503232号公報の実施例3ではサイズは $1.9\text{ cm}^2$ である。初期立ち上がりが大きく、徐放性が少ないという血中パターンや患者コンプライアンス等から本発明が好ましいとする製剤のサイズは $0.5\sim 2.5\text{ cm}^2$ であり、特に $0.5\sim 1.2\text{ cm}^2$ であるのが好ましい。

【0037】貼付剤のサイズの差の意義としては、例えば $5.0\text{ cm}^2$ と $1.2\text{ cm}^2$ では、単に皮膚刺激を受ける面積が $5.0\text{ cm}^2$ から $1.2\text{ cm}^2$ に小さくなったという差ではなく、安定して貼付できる人体の部位が大きく変えられるということである。特に $1.2\text{ cm}^2$ 以下となると、貼付する部位の制限が大きく異なる。メラトニンは、貼付剤はニトログリセリンや硝酸イソソルビドやエストラジオール等の従来の貼付剤が大きな目標としてきた徐放化が必要でなく、むしろ即効性が好ましい点で異なる。本発明のメラトニン含有貼付剤の1つの目標は安全性の高い催眠剤であるが、サイズ $1.2\text{ cm}^2$ 以下のメラトニン含有貼付剤は、例えば耳介の裏側の側頭部や、前頭部、首周辺部、肩、腕等に安定して貼付でき、プラセボ効果も含めた高い催眠効果が期待できる。特に耳介の裏側の側頭骨上の皮膚周辺部がプラセボ効果や経皮吸収のバリヤーのもう1つとなる皮下脂肪が少ない等好ましい。

【0038】本発明における好ましいもう1つの製剤対応として、本発明のメラトニン含有貼付剤を貼付時に $37\sim 60^\circ\text{C}$ に加温する手段を設けることにより、血中濃度パターンをより好ましいものとすることができます。

【0039】ヒトの自然のリズムにおいては、メラトニンの血中濃度は夜中の10時から朝方の5時位まで高値を示し、特に寝眠する真夜中の12時から午前2時位に最高となると言われている。しかし、経皮吸収剤は濃度勾配が吸収の促進力であり、ある程度放出が持続的となる。さらに貼付した皮膚の部位に薬物が貯留するため、この貯留分によっても放出が持続する要因となる。これを少なくするには、本発明が指向した如く貼付面積を小さくし、できれば皮下脂肪の少ない部位に貼付するのが好ましい。

【0040】本発明の貼付剤は、通常15時から24時位の時間帯に貼付し、朝起床時位まで貼付しておいてよい。しかし、本発明の貼付剤は経皮吸収性が良好であることから、15時から24時位の時間帯のみ、またはその時間帯の中で30分～3時間貼付することによっても、その効果を発揮できる。例えば、「食前食後に1枚の催眠テープ」、「風呂上がりに1枚の催眠テープ」、「寝る前に1枚の催眠テープ」、「ちょっと貼ってぐっすり催眠テープ」、「1枚で今夜も安心、ぐっすり」、「1枚でぐっすり睡眠、よい目覚め」とすることができます。

【0041】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。実施例中の部、%および比率は、いずれも重量基準である。実施例で用いたアクリル系粘着剤(AP)溶液の作成は以下のとおりである。

【0042】「(1)アクリル系粘着剤(AP)溶液の作成」2-エチルヘキシルアクリレート90部、メタアクリル酸7部、アクリル酸3部、過酸化ベンゾイル1.

0部および酢酸エチル100部を還流冷却機、かきませ機を有する反応容器に仕込み、窒素雰囲気下 $60^\circ\text{C}$ でゆっくり攪拌しながら10時間重合を続けた。重合転化率は99.9%であった。得られた重合体溶液に酢酸エチル500部を加えて固体分濃度を約20%に調節して粘着剤溶液を得た。得られたアクリル系粘着剤の重量平均分子量(ポリスチレン換算)は585,000であった。

【0043】【実施例1】

「(1)薬物を含有する粘着組成物(B)の作成」アクリル系粘着剤(AP)を35部、メラトニン1部、 $\alpha$ -トコフェロール2部、酢酸エチル62部を混合分散したドープを作り、ポリエチレンテレフタレートセパレーター(業添規)の上に塗工し、 $70^\circ\text{C}$ 熱風乾燥後の粘着組成物(B)の厚みを $20\mu\text{m}$ とした。

【0044】「(2)支持体の作成」一方、(a)厚み $1.3\mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレートフィルム(帝人株式会社製 HTタイプ)の片面にアクリル系粘着剤APから製膜して得た厚み $40\mu\text{m}$ の(b)粘着層を圧着し、さらにこの(b)粘着層の自由となっている面の上に、20デニール/12フィラメントのポリエステルフィラメントからなる目付 $12\text{ g}/\text{m}^2$ の高い(c)トリコット編物を圧着し、さらにこの(c)編物の自由となっている面に(e)厚み $1.3\mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレートを圧着して支持体を得た。このとき、

(e)フィルムと(b)の粘着層とは(c)編物を介して部分的に圧着していた。

【0045】「(3)貼付剤の作成」(1)で得た粘着組成物(B)の自由となっている面を、(2)で得た支持体の(e)フィルム面に圧着して貼付剤原反となした。該粘着剤原反を直径 $3.6\text{ mm}$ の円形に裁断して1枚(面積 $1.0.2\text{ cm}^2$ )当たり $2.0\text{ mg}$ を含有する貼付剤を得た。

【0046】「(4)薬理試験」得られた直径 $3.6\text{ mm}$ の円形の貼付剤(面積 $1.0.2\text{ cm}^2$ )を平均体重 $16.9\text{ g}$ のヘアレスラット(雄、7週齢)6匹の除毛した背部に貼付し、貼付前、貼付後2、8時間に採血し、血清を分離し、ラジオイムノアッセイ法により血清中のメラトニンを測定した。また、24時間貼付後に貼付剤を除剤し、除剤後の貼付剤中のメラトニン含量を測定し( $n=6$ 平均)、貼付前の平均含量( $n=6$ )との差を経皮吸収量として計算した。結果を表1に示した。

50 【0047】【実施例2～3および比較例1～3】実施

例1においてアクリル系粘着剤(C)、メラトニン(A)、 $\alpha$ -トコフェロール(D)の比率を変化させて試験した結果を表1に示した。

【0048】  
【表1】

実験No	組成 (重量比率)			平均血清中濃度 (Pg/ml)			経皮吸収量 ( $\mu$ g)
	C	A	D	0	2 hr	8 hr	
実施例1	0.7	0.1	0.2	400以下	5,200	3,900	173
実施例2	0.65	0.15	0.2	400以下	4,700	3,100	181
実施例3	0.8	0.1	0.1	400以下	2,100	780	150
比較例1	0.9	0.1	0	400以下	400以下	400以下	10以下
比較例2	0.78	0.02	0.2	400以下	400以下	400以下	10以下
比較例3	0.87	0.1	0.03	400以下	400以下	400以下	25

【0049】【実施例4】実施例1で得た貼付剤のサイズを4.5 cm<sup>2</sup>とし、除毛したヘアレスラット(体重164g、雄、7週齢)に貼付し、該貼付剤を温度制御回路を有する電源(東京技術研究所製)により正確に43℃に加温した状態で1時間貼付し、除剤した。このとき、貼付前、貼付後1時間、3時間、8時間の血清中メラトニンを測定した結果、それぞれ3600、110

0、400以下Pg/mlとなった。

【0050】【実施例5】実施例1において $\alpha$ -トコフェロールの代わりにミリスチン酸イソプロピルを用いた以外は実施例1と同じように製剤を作り、ヘアレスラットに貼付し、経皮吸収量を測定したところ、経皮吸収量は $\alpha$ -トコフェロールの場合の173 $\mu$ gに対し、62 $\mu$ gであった。